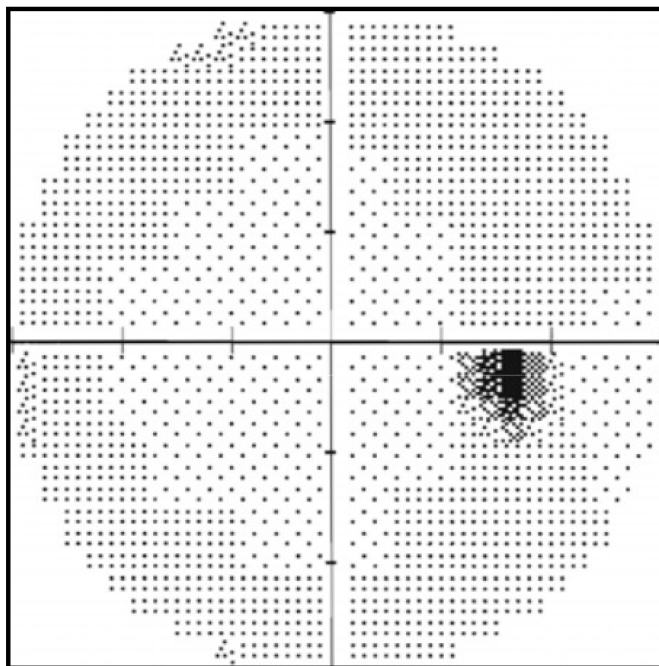


OOG VOOR DE BLINDE VLEK



Rede

uitgesproken bij de openbare aanvaarding
van het ambt van hoogleraar
in de oogheelkunde i.h.b. op het gebied van glaucoom
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op dinsdag 5 maart 2013

door

DR. N.M. JANSONIUS

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Schijnbaar als vanzelf voert het oog vanaf de geboorte haar taak uit en houdt dat bijna een eeuw vol. De taak van het oog is ons van visuele informatie te voorzien. Hierdoor kunnen we als mens al zo'n 200.000 jaar dag en nacht onderscheiden, onze weg vinden, bedreigingen zien aankomen, eten zoeken en jagen. Het oog bleek ook geschikt om boeken te lezen en om deel te nemen aan het snelverkeer, en de laatste jaren helpt het oog ons om steeds complexere informatie te vergaren via steeds kleinere beeldschermpjes. Het oog kan details onderscheiden ter grootte van een boogminuut en contrasten van minder dan een procent. Dat alles mag een wonder heten maar het wordt meestal als vanzelfsprekend beschouwd.

Sommige mensen dragen een bril en vaak wordt op oudere leeftijd de lens troebel, je spreekt dan van staar. Na de bril en staar zijn maculadegeneratie en glaucoom de meestvoorkomende oogandoeningen. Bij maculadegeneratie is de gele vlek van het netvlies aangedaan, bij glaucoom de oogzenuw. Zowel maculadegeneratie als glaucoom komen vooral voor op hogere leeftijd en hebben ook als gezamenlijk kenmerk dat er geen genezing mogelijk is - behandeling richt zich op vertragen van het proces. Steeds vaker stuit dat op ongeloof. Want aan het menselijk lichaam valt al heel wat te vervangen en dat schept verwachtingen. Maar het netvlies en de oogzenuw zijn onderdeel van het centrale zenuwstelsel en daarvan leert iedere student geneeskunde dat herstel niet in de rede ligt. En zo doen we in de huidige tijd gemiddeld een jaar met een telefoon, een decennium met een auto en bijna een eeuw met een paar ogen. Tegen die tijd heeft een ontelbaar aantal lichtdeeltjes het hoornvlies en de lens gepasseerd. Vanuit het oog zijn er TB's aan visuele informatie via de oogzenuw naar de hersenen gezonden en door het corpus ciliare is meer dan 100 liter kamerwater geproduceerd, een badkuip vol, en al die liters hebben het oog via het trabekelsysteem weer verlaten. Dergelijke getallen lijken arbitrair maar helpen om op een andere manier tegen glaucoom aan te kijken dan het gebruikelijke concept van een ziekte waarbij er sprake is van bijvoorbeeld een ontsteking. Het oog is een complex orgaan waarin een groot aantal onvervangbare onderdelen op een ingenieuze manier intensief samenwerken. Vroeg of laat gaat dat ergens haperen waarbij erfelijke factoren en omgevingsinvloeden bepalen welk onderdeel het wanneer laat afweten.

Om nu enige lijn en begrijpelijkheid in dit betoog te brengen zal ik nu eerst voor de minder ingewijde maar evenzeer gewaardeerde toehoorder uitleggen hoe het oog werkt en wat glaucoom is.

Het oog

Lichtstralen afkomstig van de buitenwereld worden door de optiek van het oog afgebogen en op deze wijze ontstaat er op het netvlies een afbeelding. De optiek van het oog bestaat uit het hoornvlies en de daarachter gelegen lens. Het netvlies kan vergeleken worden met de film in een fototoestel - of de chip, in deze tijd. Lichtstralen kunnen beschouwd worden als een stroom lichtdeeltjes, of fotonen, en deze deeltjes worden ingevangen in cellen die fotoreceptoren worden genoemd.

Buiten deze cellen bevindt zich een grote hoeveelheid natriumionen en de hoeveelheid licht bepaalt nu hoeveel daarvan de cel in mag stromen. Omdat natriumionen elektrisch geladen zijn varieert hierdoor de elektrische spanning over de celmembraan en daarmee is licht omgezet in een zenuwsignaal - wat eigenlijk dus niet meer is dan een kleine elektrische spanning die varieert in de tijd. Het zenuwsignaal wordt doorgegeven via bipolaircellen aan ganglioncellen. Over de werking van de fotoreceptoren en de ganglioncellen ging mijn promotieonderzoek, en de resultaten werden 20 jaar geleden in deze zaal verdedigd.

De uitlopers van de ganglioncellen vormen samen de oogzenuw. De plaats waar de oogzenuw het oog verlaat wordt de papil genoemd en met dat deel van het netvlies kun je niets zien omdat daar geen fotoreceptoren zitten. Op het gezichtsveld zie je dat terug als de zogenaamde blinde vlek.

De oogzenuw zorgt voor transport van de visuele informatie van het oog naar de hersenen, en vormt een onderdeel van de visuele banen. De visuele banen werden al in 1704 door de bekende biofysicus Isaac Newton beschreven, in zijn boek Opticks. Zijn weergave van de visuele banen is de meest oorspronkelijke correcte weergave die ik ken, met de scheiding van kruisende en niet kruisende zenuwvezels bij de fovea. Vreemd genoeg wordt deze scheiding in de meeste moderne leerboeken foutief bij de papil gelegd.

In het oog wordt continu vocht geproduceerd, door het corpus ciliare. Dit zogenaamde kamerwater stroomt via een systeem van hele dunne buisjes, het trabekelsysteem, het oog weer uit en bereikt uiteindelijk de bloedbaan. Deze uitstroom ondervindt enige weerstand en daarmee ontstaat er in de oogbol een bepaalde druk. Deze zogenaamde oogdruk is een noodzakelijke voorwaarde voor goed zien. De reden daarvoor is dat bij gewervelde dieren, waaronder de mens, de vorm van het oog wordt bepaald door de oogdruk. Omdat de vorm cruciaal is voor de optische eigenschappen van het oog, en ook het netvlies verkreukelt bij een te lage oogdruk, is er geen scherp zien mogelijk zonder een bepaalde minimale oogdruk. Bij ongewervelde dieren is dat anders – daar wordt de vorm van het oog bepaald door de stevigheid van een uitwendig skelet.

In de loop van het leven kan het trabekelsysteem dichtslippen en daarmee een hogere weerstand krijgen waardoor de oogdruk toeneemt. Hierdoor raken de zenuwvezels van de oogzenuw onomkeerbaar beschadigd. Ook kan het zo zijn dat deze vezels in aanleg meer dan gemiddeld kwetsbaar zijn waardoor een normale oogdruk al voldoende is om ze te beschadigen. Het resultaat is in beide gevallen hetzelfde: de oogzenuw sterft langzaam af en het oog wordt blind. De karakteristieke combinatie van een beschadigde oogzenuw en een bijbehorend gezichtsvelddefect wordt glaucoom genoemd.

Glaucoom

Glaucoom kan op alle leeftijden ontstaan en kan zelfs al bij de geboorte aanwezig zijn. In dat laatste geval is er iets mis gegaan bij de ontwikkeling van het oog. Maar,

zoals ik eerder betoogde, glaucoom is meestal iets voor de hogere leeftijd en boven de 45 jaar komt het bij ongeveer 2% van de bevolking voor. Bij ongeveer de helft van de mensen met glaucoom is de ziekte ontdekt. Dit brengt mij op een belangrijk aspect van glaucoom, te weten de afwezigheid van klachten vroeg in het ziekteproces. Een iets verhoogde oogdruk voel je niet en wanneer een deel van het gezichtsveld uitvalt zie je dat niet als een vlek, omdat de hersenen het ontbrekende stuk invullen. Dit is precies wat ook gebeurt met de fysiologische blinde vlek. In plaats van een vlek te zien ziet men zaken over het hoofd. Als voorbeeld het verhaal van een schoolmeester die een oogarts consulteerde omdat hij regelmatig kleine kinderen omver liep, en niet begreep waarom.

Onherstelbaar is niet hetzelfde als onbehandelbaar. Of de oogdruk nu verhoogd is of niet, glaucoombehandeling bestaat uit het verlagen van de oogdruk en daarmee wordt het proces vertraagd. Vanuit het standpunt van glaucoom geldt hoe lager hoe beter, en daarmee vormen de optica en de oogzenuw de Scylla en Charybdis van de glaucoombehandeling. Deze behandeling bestaat bij volwassenen meestal uit het dagelijks toedienen van oogdruppels. Soms kun je dat voorkomen of uitstellen met een laserbehandeling, soms is een operatieve behandeling noodzakelijk. Bij kinderen vormt de operatieve behandeling de kern. De meest uitgevoerde chirurgische behandeling in ons ziekenhuis is de plaatsing van een soort drain met reservoir, waarmee het trabekelsysteem omzeild wordt en het kamerwater direct naar de oogkas wordt afgevoerd. Dit kan in dagbehandeling onder plaatselijke verdoving. Na de operatie zie je daarvan alleen een dun plastic buisje, vlak voor het regenboogvlies.

Omdat er vroeg in het ziekteproces geen klachten zijn en een behandeling het proces vertraagt, zou screening op glaucoom zinvol zou kunnen zijn. Bij screening gaat het erom om iedereen die geen klachten heeft, maar wel een relevant risico loopt op de ziekte, periodiek te onderzoeken. Bij glaucoom betreft dat in feite de hele bevolking boven een bepaalde leeftijd. Het werkelijk goed afwegen van de voor- en nadelen van screening is lastiger is dan het lijkt [1]. Er zijn heldere criteria voor screening geformuleerd, al in 1968, en voor glaucoom hebben we een aantal daarvan onderzocht. Het opzetten van een speciale logistiek lijkt niet nodig. Een groot deel van de bevolking kan namelijk worden bereikt wanneer tijdens een regulier bezoek aan een brillenwinkel standaard een onderzoek van niet meer dan 5 minuten zou worden verricht [2,3]. Hierbij valt de verhouding tussen opbrengst en fout-positieve bevindingen niet tegen wanneer men zich houdt aan een aantal spelregels [3]. De meeste wetenschappelijke hobbels zijn daarmee wel genomen.

Glaucoom en doelmatigheid

Juist omdat glaucoom meestal op latere leeftijd ontstaat, is de vertraging van het proces door adequate behandeling meestal afdoende om slechtziendheid of in ieder geval blindheid te voorkomen. Het behoeft geen betoog dat dat voor de kwaliteit van leven van groot belang is. Oogheelkunde in het algemeen en glaucoomzorg in het bijzonder zijn daarmee schoolvoorbeelden van zinvolle zorg, omdat ze bijdragen aan gezond ouder worden - of in ieder geval zorgen voor minder gebreken tijdens het ouder worden. Gezond ouder worden is een van de speerpunten van onze

universiteit.

Zorg voor chronisch zieke ouderen wordt vaak beschouwd als een kostenpost - zeker in deze tijd van toenemende vergrijzing en veronderstelde crisis. Men berekent een prijs per jaar per eenheid winst in kwaliteit van leven. Hoe lager die prijs, des te doelmatiger de zorg wordt beschouwd. Binnen een ziekte is dat een logische aanpak om behandelingsstrategieën te vergelijken maar tussen ziektes, of bij meerdere ziektes tegelijkertijd in dezelfde patiënt, wordt dit al gauw heel complex. Bij glaucoom spelen al deze dilemma's niet want bij glaucoom doet zich iets opvallends voor. Onderzoek uit Maastricht heeft laten zien dat glaucoomzorg meer oplevert dan het kost. De verklaring voor deze paradox is dat glaucoomzorg relatief goedkoop is en zeer effectief in het voorkomen van blindheid, en blindheid hoge kosten met zich meebrengt voor de maatschappij - nog los van het verlies aan kwaliteit van leven. Glaucoomzorg is daarmee een goede investering voor de overheid en anders dan bij de aardgaswinning zijn er eigenlijk geen nadelen aan verbonden. Globaal eindigt zonder behandeling de helft van de glaucoompatiënten slechtziend of blind. Een redelijke zorg reduceert dat tot ongeveer 15% en met een intensieve zorg kan dat percentage verder worden teruggebracht, en dan is het besparingseffect ook het grootst [4,5]. Een eventuele praktijkvariatie wijst bij glaucoom dus waarschijnlijk eerder op onderbehandeling dan op overbehandeling.

Het belang van een intensieve zorg impliceert natuurlijk niet dat iedere glaucoompatiënt altijd behandeld moet worden. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat het behandelen van een te hoge bloeddruk boven de 75 jaar relatief weinig meer oplevert en de vraag is of dat ook geldt voor de oogdruk. We hebben hiervoor in Groningen een eenvoudig toe te passen hulpmiddel ontwikkeld waarbij een patiënt op basis van de actuele ernst van het glaucoom en de leeftijd wordt ingedeeld in een van drie risicogroepen [6]. Slechts een klein deel valt in de veilige categorie en dat impliceert dat terughoudendheid met behandelen geen standaardzorg zou moeten zijn, maar een weloverwogen uitzondering.

Goede glaucoomzorg bestaat dus uit een tijdige opsporing en een voldoende intensieve behandeling. Hoe dat efficient en kwalitatief goed kan is vanaf het begin het centrale thema geweest van het Groningse glaucoomonderzoek.

Het oorspronkelijke glaucoomonderzoek in Groningen

Glaucoomprogressie is een langzaam gebeuren - het duurt al gauw vijf jaar om de mate van verslechtering goed te kunnen vaststellen [7]. Daarnaast zijn er grote verschillen tussen patiënten en dus dient wetenschappelijk glaucoomonderzoek altijd gebaseerd te zijn op een voldoende grote groep. Om deze redenen initieerde ik toen ik begon als oogarts een database, om prospectief alle glaucoomgerelateerde informatie van alle oogheelkundige patiënten van onze afdeling op te kunnen slaan. De eerste versie werd geprogrammeerd in augustus 1999, in de week dat er in Europa een totale zonsverduistering was. De inspanningen werden als overbodig beschouwd, want er zou spoedig een elektronisch patiëntendossier komen waaruit al deze informatie als vanzelf zou komen rollen. Na een jaar zaten er 1000 patiënten in

de database. Zij vormen het officiële cohort van de Groningen Longitudinal Glaucoma Study [8]. Inmiddels is er ruim 12 jaar follow-up en zitten er 7000 patiënten in de database. Dat het invoeren consequent lukt is te danken aan onze technisch oogheelkundig assistenten en de opeenvolgende promovendi. Het helpt ook dat de database ook het klinische werk in hoge mate ondersteunt, en de database verschaft de afdeling kwaliteitsinformatie. De volgende totale zonsverduistering in Europa vindt plaats op 7 oktober 2135, in Groningen. Tegen die tijd is er zeker een elektronisch patiëntendossier - en misschien is dat dossier ook bruikbaar voor wetenschappelijk onderzoek. Vanzelfsprekend is dat niet, want de huidige ICT ontwikkelingen in de zorg roepen de vraag op of er tegen aanvaardbare kosten echte stappen worden gezet - en of die stappen de goede kant op gaan.

Het Groningse glaucoomonderzoek begon als een doelmatigheidsonderzoek. De vraagstelling was of het tijdrovende gezichtsveldonderzoek en de beoordeling van de oogzenuw door de oogarts vervangen konden worden door de toen in opkomst zijnde snellere diagnostische technieken. Bij het gezichtsveldonderzoek kijkt een patiënt naar een vast punt waarna er op verschillende plaatsen een lampje wordt getoond - met wisselende helderheid. Taak voor de patiënt is hierbij te reageren zodra er iets te zien is. Zo ontstaat er een gedetailleerd beeld van de gevoeligheid van het oog als functie van de plaats - het gezichtsveld. Bij glaucoompatiënten bleek dit onderzoek geschikter dan de nieuwe technieken - ondanks de tijdrovendheid en ondanks het feit dat het zeker niet alle veranderingen kan opsporen. Doelmatigheidswinst kon overigens wel worden bereikt, door de timing van het onderzoek individueel te bepalen op basis van met name de eer-dere testuitslagen. Hierdoor zijn er gemiddeld over alle patiënten veel minder onderzoeken nodig. De regels voor dit adaptief testen zijn gebaseerd op de wiskunde van de Engelse dominee Thomas Bayes [9-11].

Een belangrijk voordeel van het gezichtsveldonderzoek is dat het al decennia vrijwel onveranderd is. Dat maakt het mogelijk om over langere periodes te observeren - bij glaucoom essentieel. De nieuwere testen vormen wat dat betreft eigenlijk zelfs een bedreiging voor de kwaliteit van zorg. Zij worden vaak al binnen enkele jaren weer vervangen zodat een goede longitudinale observatie niet mogelijk is. Bij de zorg voor glaucoomsuspecten bleken ze wel te kunnen worden ingezet - eenvoud en snelheid zijn dan de belangrijkste eigenschappen [12-16]. Glaucoomsuspecten zijn diegenen die geen glaucoom hebben, maar wel gecontroleerd worden omdat ze een verhoogd risico hebben - bijvoorbeeld omdat hun oogdruk te hoog is of omdat glaucoom in hun familie voorkomt.

De bevindingen hebben hun weerslag gevonden in de Groningse glaucoomrichtlijnen - die inmiddels ook op andere plaatsen worden gebruikt. Met deze richtlijnen kan de glaucoomzorg goed en efficiënt georganiseerd worden - blind door glaucoom, indien tijdig bij de oogarts, hoort een zeldzaamheid te zijn. Ook spelen ze een rol in het onderwijs. De traagheid van het proces is tegenintuïtief en de richtlijnen helpen dan te leren denken in lange lijnen in plaats van ad hoc. En bij het werken in een groep helpen de richtlijnen om met elkaar een consistent beleid te voeren.

Dit alles suggereert dat er niets meer te doen is, maar niets is minder waar. Patiënten

bereiken nog te vaak te laat de oogarts. De diagnostiek kan nog veel beter - zoals al betoogd - en iedere patiënt optimaal laten profiteren van wat we kunnen vraagt ook nog inspanningen. Ook op het gebied van de behandeling zijn we nog niet klaar omdat de huidige behandelingen welliswaar de oogdruk verlagen maar bijwerkingen en risico's hebben en we niet goed weten bij wie wat werkt waardoor het soms een lange zoektocht is. En op de lange termijn moet het onherstelbare natuurlijk ook ter discussie komen. Want waarom kun je bij een kikker de oogzenuw doorsnijden zonder blijvende schade en zie je bij de mens geen enkel herstel?

Epidemiologie en genetica

In 2004 kwam de bijzondere mogelijkheid tot samenwerken met de ERGO-studie. Voor deze studie waren in een wijk van Rotterdam in 1990 ongeveer 10.000 ouderen ingesloten in een cohort, en dat cohort wordt tot op heden periodiek onderzocht. Heden ten dage is niet zozeer de grootte van het cohort bijzonder - dat vind je dichter bij huis wel groter. Maar een voordeel van een relatief klein cohort is dat het haalbaar is om alle deelnemers periodiek oogheelkundig te onderzoeken. Voor het Groningse Lifelines cohort is dat minder realistisch, en daar zal het zien, als belangrijke factor in gezond ouder worden, anders onderzocht moeten worden - wat overigens best kan en complementaire mogelijkheden biedt. Binnen de ERGO-studie biedt het periodieke oogheelkundig onderzoek een ideale mogelijkheid om te kijken naar het ontstaan van glaucoom, en risicofactoren daarvoor [17,18]. Een van de meest frapante bevindingen was dat algemeen erkende risicofactoren als sneeuw voor de zon verdwenen. Voorbeelden hiervan zijn suikerziekte en een hoge bloeddruk [19,20]. Een beperkt aantal risicofactoren bleef overeind. Een voorbeeld hiervan is bijziendheid; iemand die meer dan gering bijziend is heeft een ongeveer tweemaal vergrote kans op het krijgen van glaucoom [21].

Veel ouderen gebruiken geneesmiddelen en van veel van die middelen kan verwacht worden dat ze de ontwikkeling van glaucoom zouden kunnen beïnvloeden. Samen met de farmacoepidemiologie keken we naar middelen tegen hoge bloeddruk, bloedverdunners, cholesterolverlagers en corticosteroiden [22-25]. Voor de cholesterolverlagers werd een beschermend effect gevonden dat inmiddels in andere studies is bevestigd. Voor geen van de overige geneesmiddelengroepen zie je een dergelijk consistent beeld in de literatuur.

Een veelgehoorde vraag van patiënten is of ze zelf iets aan hun ziekte kunnen doen, anders dan natuurlijk de oogdruppels niet vergeten en regelmatig op controle komen. Roken, alcohol en socioeconomische status, belangrijke voorspellers van gezondheid, lijken geen enkele associatie met glaucoom te hebben [26]. Wel is mogelijk een tekort aan de vitamines A en B1 schadelijk [27]. Hoe dat zit is nog lang niet duidelijk, maar gezond eten kan natuurlijk nooit kwaad, en dat adviseren is wat anders dan het voorschrijven van geneesmiddelen waar nog vraagtekens over bestaan. Lastiger is het om als dokter een advies te verbinden aan de intrigerende observatie dat bij vrouwen met een Rubensiaans postuur glaucoom minder vaak voorkomt [26].

Glaucoom is een erfelijke ziekte; vaker dan door toeval verklaard treffen we

glaucoompatiënten aan tussen mensen die verwand zijn. Klassiek erven erfelijke ziektes Mendeliaans over. Hierbij verklaart een enkel afwijkend gen in principe het gehele ziektebeeld. Voor glaucoom komt dat voor, maar slechts bij een klein percentage van alle patiënten. Glaucoom wordt thans beschouwd als een complexe ziekte. Meerdere genetische en andere factoren worden verondersteld tegelijkertijd een rol te spelen. De genetische factoren bij een complexe ziekte kunnen soms worden gevonden met een zogenaamde genombrede associatiestudie. Binnen de ERGO-studie paste de genetische epidemiologie deze techniek voortvarend toe op een groot aantal ziektes en zo kwam ook glaucoom in beeld. Aanvankelijk gaf glaucoom vrijwel geen geheimen prijs, en daarom werden de gegevens gecombineerd met andere grote studies in wereldwijde consortia [28,29]. Met deze "big science" aanpak - vergelijkbaar met het vangen van een paar neutrino's in reusachtige collectoren - vond men inmiddels vele genen - die ieder op zich overigens maar weinig van het ziektebeeld verklaren [30]. De vraag is nu hoe je komt van al die losse puzzelstukjes tot een opgeloste puzzel.

Het is een logische volgende stap om niet naar het DNA zelf te kijken maar naar de activiteit ervan. Alle cellen in het lichaam bevatten immers hetzelfde DNA, terwijl sommige cellen kamerwater produceren en andere cellen bijvoorbeeld hun leven slijten als de binnenbekleding van een darm. Dit is de gedachte achter het onderzoek dat thans in het voormalig Interfacultair Oogheelkundig Instituut gebeurt. Daar wordt onderzocht welk deel van het DNA actief is in specifieke, voor glaucoom relevante delen van het oog [31]. Het onderzoek geeft verrassend veel inzicht in de werking van de machine en het helpt ook bij het interpreteren van de resultaten van de genombrede associatiestudies.

Een andere logische volgende stap is het meer gedetailleerd beschrijven van de patiënten - iets wat in de wereldwijde consortia niet overal is gebeurd terwijl dat wel van belang is. Zo is een patiënt met een normale oogdruk bij wie op 60-jarige leeftijd het centrale zien vroeg in het ziekteproces is aangetast een heel andere patiënt dan iemand met een verhoogde oogdruk die op 80-jarige leeftijd een perifeer gezichtsvelddefect ontwikkelt. Ook de omgevingsfactoren dienen zorgvuldig geïnventariseerd te worden - om hun invloed te kunnen onderzoeken. Deze invloed kan zowel direct zijn als lopen via interacties met de genetische kenmerken. Neem als voorbeeld een autobrede associatiestudie waarbij de levensduur van de auto de afhankelijke variabele is en de kwaliteit van de verschillende onderdelen de onafhankelijke variabelen vormen. Zo'n studie zal in Afrika een totaal andere uitkomst laten zien dan in Nederland want de kwaliteit van de schokbrekers is alleen van belang bij veel kuilen per kilometer en zelfs het slechtste staal gaat pas roesten als je af en toe in de zilte regen rijdt. Daarom is het streven naar een veel betere beschrijving van de patiënten dus een logische volgende stap en dat is iets wat in ons Groningse cohort heel goed kan. Op die wijze zijn we momenteel bezig een bijdrage te leveren aan landelijke initiatieven gericht op het verder ontrafelen van glaucoom.

Glaucoom en de visuele banen

Terug naar Newton. Een gedetailleerde kennis van de visuele banen en de visuele

hersen en is van groot belang voor glaucoom. Ooit zal het zover komen dat de oogzenuw hersteld kan worden of vervangen door techniek. Of dat zin heeft en in welk stadium ingegrepen moet worden hangt af van wat er met de visuele banen en hersenen gebeurt wanneer de input vanuit het oog verdwijnt. In het Neuroimaging Center in Groningen gebeurt heel mooi onderzoek op dit gebied. Duidelijk is dat glaucoom zich niet beperkt tot de oogzenuw maar zich op veel meer plaatsen manifesteert [32,33]. De uitdaging is nu om meer inzicht te krijgen in de snelheid waarmee dat gebeurt en vanaf welk ziektestadium.

De optische banen binnen het oog, de retinale zenuwvezellaag, heb ik zelf in samenwerking met de universiteiten van Tübingen en Oulu in detail bestudeerd en daar een wiskundig model voor ontwikkeld [34,35]. De waarde van het ontwikkelde model is dat het helpt om testen van de visuele functie, bijvoorbeeld het gezichtsveldonderzoek, te verbeteren en te koppelen aan anatomische metingen. Anatomische metingen gebeuren tegenwoordig onder andere met optical coherence tomography. Zowel de functietesten als de anatomische metingen vertonen karakteristieke veranderingen bij glaucoom maar spreken elkaar vaak tegen. Deels komt dat omdat het zonder goed model überhaupt niet mogelijk is beide te vergelijken. Ook draagt variabiliteit in de metingen bij aan de waargenomen discrepanties. Het proberen vat te krijgen op deze variabiliteit is iets wat gebeurt in samenwerking met de ERGO-studie en de universiteit van Iowa [36]. Ook kan het zijn dat er op een veel te eenvoudige manier tegen de informatieverwerking in het netvlies wordt aangekeken. Door glaucoom aangetaste ganglioncellen worden beschouwd als dode pixels van een computermonitor, waarbij de functie van de resterende cellen als onveranderd wordt beschouwd - a priori zeer onwaarschijnlijk.

Meer recent en toekomstig glaucoomonderzoek in Groningen

Het grote aantal patiënten dat inmiddels meer dan 10 jaar is gevolgd in het Groningse cohort maakte het mogelijk om gedetailleerd te gaan kijken naar bronnen van variabiliteit in het gezichtsveldonderzoek [37,38]. Een van de vragen was of het tijdstip van meten van invloed was op het gezichtsveld. Wanneer je weet dat het tijdstip van belang is dan kun je daar rekening mee houden. Zo zal iedereen bij het buitengaats meten van de waterstand rekening houden met het getij. Dat is nog lastiger dan het lijkt want naast hoogwater en laagwater kent men springvloed en doodtij, maar ook de dagelijkse ongelijkheid, en iedere wadloper weet dat je beter in het voorjaar dan in het najaar een diepe geul kunt doorwaden. Voor het gezichtsveldonderzoek ontdekten we als eersten dat er tenminste twee periodiciteiten zijn, met periodetijden van 24 uur en 1 jaar. De gevoeligheid van het oog is het laagste na de lunch, en in de winter en de lente hoger dan in de zomer en de herfst [39]. Dat laatste werd bevestigd in een grote Amerikaanse studie, waarbij men ook kon laten zien dat het effect groter wordt naarmate men op een hogere breedtegraad woont. De grootte van de effecten zijn te vergelijken met een gemiddelde glaucoomprogressie over twee tot drie jaar. In de kliniek is dat misschien nog te verwaarlozen, maar voor glaucoomstudies is het van groot belang, juist omdat men neigt naar steeds kortere studies - om tijd en geld te besparen. De lengte van dergelijke studies zal dus een geheel aantal jaren moeten betreffen. Als illustratie de

klimaatonderzoeker, die misschien voorzichtige conclusies kan verbinden aan twee satelietfoto's van de noordpool die met een jaar tussenruimte zijn gemaakt maar niet aan twee foto's waarvan er een gemaakt is in maart en een in september.

Verlies van het perifere gezichtsveld is bij glaucoom de meest kenmerkende verandering van de visuele functie. Zoals genoemd is dat verlies vaak asymptomatisch. Soms gaat echter al relatief vroeg in het proces de gezichtsscherpte verloren, waardoor bijvoorbeeld lezen niet langer mogelijk is en daarmee de kwaliteit van leven fors wordt aangetast. Het kunnen voorspellen van dit visusverlies zou het mogelijk maken tijdig een intensievere behandeling in te stellen maar dat voorspellen is met de huidige kennis nauwelijks mogelijk. Risicofactoren voor visusverlies laten zich goed bestuderen in het Groningse cohort en daar zijn we dan ook mee bezig.

Vaak benoemen glaucoompatiënten de invloed van licht op hun visueel functioneren. Een gezond oog bezit het fascinerende vermogen om over een enorm lichtbereik goed te kunnen zien. We zien goed op een zonovergoten strand en na goed wennen aan de duisternis geeft een enkel foton al een meetbare respons in een fotoreceptor, en een handvol fotonen is voldoende om een lichtprikkel waar te nemen. Ter vergelijking kan men een gloeilamp van 5 W beschouwen, die in 1 seconde al zo'n miljard keer een miljard zichtbare fotonen uitzendt. Het fascinerende inzicht dat de drempelgevoeligheid van het oog bepaald wordt door een hard fysisch gegeven, dat licht niet kan worden aangeboden in hoeveelheden kleiner dan 1 foton, wordt mede toegeschreven aan de Nederlandse natuurkundige Lorentz, in 1911, en dat inzicht ontstond dus al binnen enkele jaren na de ontdekking van het foton zelf, met Planck in 1900 en Einstein in 1905.

Een zwakke stroom fotonen is intrinsiek onregelmatig - iets wat quantumfluctuatie heet. Hoe groter nu de fotonenstroom, des te kleiner - relatief - die fluctuatie, en daardoor neemt de kwaliteit van de waarneming toe met de hoeveelheid licht. Deze wetmatigheid werd in 1943 beschreven door een Groningse biofysicus [40], en staat in de literatuur bekend als de wet van de Vries en Rose. Bij voldoende licht hangt de kwaliteit van de waarneming niet meer af van de hoeveelheid licht en dit staat bekend als de wet van Weber. Veel van de aanpassingen aan de hoeveelheid licht gebeuren in de fotoreceptor maar ook verderop in het netvlies gebeurt er van alles. Het uiteindelijke resultaat is dat de ganglioncellen alleen een neurale signaal doorgeven aan de hersenen op momenten waarop, of op plaatsen waar, er iets verandert in het beeld.

Het is niet op voorhand duidelijk waar er in al deze ingenieuze mechanismen iets mis kan zijn bij glaucoom. Soms melden glaucoompatiënten dat ze moeite hebben met weinig licht. Zo legde een van mijn patiënten een verband tussen meer problemen 's avonds op straat en de besparingen die de gemeente Groningen bereikte door de straatverlichting te verminderen. Maar moeite met aanpassen aan een snelle verandering van de hoeveelheid licht wordt vaker genoemd. Dat is intrigerend, omdat het functioneren van een gezonde ganglioncel juist over een groot bereik onafhankelijk is van de hoeveelheid licht. Duidelijk is dat hier nog grote uitdagingen liggen. Wanneer je weet welke psychofysische wetten in welk stadium van de ziekte

worden geschonden dan kun je dat gebruiken voor betere diagnostiek en daarmee het beter timen van de behandeling, en bijvoorbeeld voor revalidatie-adviezen.

Naarmate de glaucoomdiagnostiek subtieler wordt is een goede kennis van de optica van het oog toenemend belangrijk. Onderzoek aan de optica van het oog kent in Groningen een lange traditie [41-50]. Het ligt voor de hand dit te integreren met het diagnostische glaucoomonderzoek - juist ook omdat veel van het opticaonderzoek feitelijk psychofysisch van aard is [51]. Een van de recentere ontwikkelingen in de oogheelkunde is het gebruik van de polynomen die de Groningse fysicus Zernike in 1934 ontwikkelde voor het beschrijven van holle spiegels. Deze polynomen bleken heel geschikt om de optische aberraties van het oog te beschrijven.

Patiëntenzorg

Er zijn in Nederland zo'n 200.000 glaucoompatiënten en misschien 20 oogartsen die glaucoom als hun hoofdtaak beschouwen. Een eenvoudige rekensom leert dat een groot deel van de glaucoomzorg dus door anderen geleverd moet worden, en dat kan heel goed wanneer de academisch werkende glaucoomspecialist zich vooral ook met onderwijs bezig houdt. Bij ons gebeurt dat tijdens de opleiding tot oogarts, door het opleiden van fellows en door het zorgen voor goede richtlijnen. Na de opleiding is er bij- en nascholing, vanuit Groningen vooral op het gebied van de diagnostiek. Naast scholing van anderen vraagt het kunnen bieden van voldoende zorg een specifieke logistiek om tegelijkertijd goed en efficiënt te kunnen werken. Binnen ons ziekenhuis is dat georganiseerd in een groot glaucoomsprekruur waarbij technisch oogheelkundig assistent, optometrist, physician assistent, oogarts in opleiding en fellow samenwerken onder directe supervisie van een glaucoomspecialist. De verpleegkundige verzorgt de voorlichting rond het gebruik van de oogdruppels en voor de glaucoomsuspecten is er een apart spreekuur verzorgd door de optometristen. Zo combineren we volume met onderwijs en kwaliteit, en door de aanwezigheid van een breed palet binnen de eigen instelling kunnen we laagdrempelig gebruik maken van andermans expertise.

Voor onze regio, globaal de vier noordelijke provincies, leveren we zorg in de vorm van behandeladviezen, complexe chirurgische behandelingen bij volwassenen en chirurgie bij kinderen. Een logisch vervolg zou zijn een meer intensieve samenwerking waarbij heen- en weerverwijzen via duidelijke afspraken een belangrijke rol kan spelen. Optimale zorg dichtbij huis en alleen op reis indien echt nodig. Logischer kan het eigenlijk niet maar de spelregels van de opgelegde kunstmatige marktwerking staan hier het organiseren van kwaliteit in de weg.

Marktwerking en kwaliteit lijken op meer plaatsen te botsen. Zo zijn meerdere basale oogheelkundige medicamenten inmiddels onverkrijgbaar of onbetaalbaar en wisselen andere zo regelmatig van verpakking en/of samenstelling dat er van een goede behandeling soms nauwelijks meer sprake is. Dit alles is onnodig, want met iets meer samen optrekken zijn er wel degelijk stappen te maken - in termen van kwaliteit en kosten, en dus doelmatigheid. Ook staat het jaarlijks inkopen van zorg op gespannen voet met de tijdschaal waarop glaucoom zich afspeelt. En je kunt een analogie

trekken tussen glaucoomprogressie en kwaliteitsverbeteringen in de zorg. Beide zijn pas zichtbaar wanneer er over meerdere jaren wordt gekeken. De oogarts die ad hoc een patiënt beoordeelt ziet grote bedreigingen over het hoofd; de politicus die binnen een jaar resultaten wil zien mist de grote stappen die wel degelijk worden gezet.

Onderwijs

Het onderwijs aan de studenten is traditioneel het laatste onderwerp dat in een oratie aan bod komt. De goede hoorcolleges uit mijn eigen studententijd staan nog steeds in mijn geheugen gegrift, en zijn daarmee een bron van inspiratie en waardering voor deze vorm van onderwijs. De slechte zijn met inhoud en al uit mijn geheugen verdwenen en dat wijst op het belang er iets van te maken, wat kan, zeker nu onze faculteit het jaarcohort gaat onderverdelen in centuria waardoor er weer meer interactie mogelijk is. Maar het echte begrip komt alleen met zelf oefenen, en dat maakt andere onderwijsvormen ook onmisbaar.

Oogheelkundig onderwijs in de breedste zin vroeg in de medische opleiding is geen luxe. Veel studenten maken al relatief vroeg in de opleiding keuzes en een goede keuze vereist goede informatie. Later in de opleiding is het coschap onmisbaar - om een goed beeld te krijgen van het vak in de praktijk en om te zorgen dat iedere arts tenminste de basis van de oogheelkunde heeft geproefd en weet wat het vak te bieden heeft. Er zijn tenslotte vele raakvlakken. Een goede plaats voor de oogheelkunde in het medisch curriculum is niet vanzelfsprekend. Een van mijn voorgangers - wiens toga ik nu draag - sprak in zijn oratie daar zijn zorgen al over uit [52]. Maar dat was bijna een halve eeuw geleden, en alleen al daaruit kan worden geconcludeerd dat de plaats van de oogheelkunde in het curriculum meer periodiek van aard is, dan monotoon afnemend. Ik zou ervoor willen pleiten om bij de eerstvolgende curriculumherziening de corticale representatie van de verschillende organen als leidraad te nemen bij het verdelen van de beschikbare uren.

Verder speelt op dit moment het verdwijnen van het vak optica uit het VWO eindexamen [53]. Er is daar gekozen voor meer nieuwe natuurkunde en de daarvoor benodigde ruimte is gemaakt door te schrappen, om diepgang te kunnen behouden [54]. Het behoeft geen betoog dat optica voor de oogheelkunde een cruciaal vak is en derhalve straks aan de universiteit onderwezen zal moeten worden, meer dan nu het geval is [55].

Voor de toekomst van het onderzoek is het van belang om te proberen ook buiten de medische faculteit de schoonheid van ons vak over te brengen. Hier, en ook bij het andere onderwijs aan toekomstige onderzoekers, speelt de onderzoeksschool BCN op verschillende manieren een belangrijke rol.

Tot slot

Op velen - en zeker op degenen die nog staan voor het maken van keuzes - moet het vreemd overkomen dat je je kunt specialiseren in een deel van een deel van een deel. Voor deze toehoorders zou ik willen betogen dat specialiseren zich misschien nog het

beste laat vergelijken met een fractaal. Een fractaal is een figuur waarbij de mate van gedetailleerdheid op iedere schaal identiek is. Wanneer je dieper gaat, komt er evenveel detail bij als dat er overzicht verdwijnt. Vanuit het standpunt van de generalist mist de specialist het overzicht - vanuit het standpunt van de specialist heeft de generalist geen oog voor het detail. Maar beiden ervaren dezelfde variatie. Fractalen komen ook voor in de natuur, zoals hier op de waddenzee ten zuiden van Schiermonnikoog. Ook hier heeft iedere schaal zijn eigen schoonheid. De blinde vlek is daarom niet een zwart gat waarin de glaucoomspecialist is verdwenen, maar iets waar je oog voor krijgt als je er bewust naar kijkt.

Ik heb gezegd.

Onuitgesproken woorden van dank

Niets is logischer dan dit dankwoord te beginnen met ons afdelingshoofd, professor Anneke Hooymans. Zij was het die mij, toen ik begon als stafid, de mogelijkheid gaf om een onderzoekslijn glaucoom op te zetten en die later de stappen ondernam die hebben geleid tot deze oratie. Lang voordat ik zelf in die richting dacht. Een nieuwe onderzoekslijn impliceert aanvankelijk weinig output. Desondanks werd het uitbouwen van het onderzoek altijd gefaciliteerd en gestimuleerd - een door mij zeer gewaardeerde blijk van vertrouwen.

Dat de stappen uiteindelijk hebben geleid tot een benoeming tot hoogleraar beschouw ik ook als een blijk van vertrouwen van de kant van de voorzitter van het College van Bestuur, de Rector Magnificus en de decaan van de medische faculteit van onze universiteit, de hoogleraren Poppema, Sterken en Kuipers.

Alweer tien jaar is er een vruchtbare samenwerking met de ERGO-studie. De hoogleraren Paulus de Jong, Hans Vingerling, Caroline Klaver, Cock van Duijn en Bruno Stricker en alle overige ERGO-medewerkers, en Michael Abramoff uit Iowa, laten zien dat diversiteit in persoonlijkheid succesvol onderzoek zeker niet in de weg hoeft te staan. Even inspirerende samenwerkingen zijn er met Ulrich Schiefer uit Tübingen, Arthur Bergen en Theo Gorgels uit het oude IOI en Jan Schouten uit Maastricht.

Onderzoek ingebed in klinische zorg kan niet zonder een goedlopende afdeling. Naast de al genoemde Anneke Hooymans waren voor het onderzoek daarom ook onmisbaar Joke van Enk en Wim Berghuis. Pas langzaam krijg ik door wat er allemaal achter de schermen gebeurt waardoor het bij de oogheelkunde goed werken is. Maar meer dan 100 medewerkers dragen dagelijks bij aan die goedlopende afdeling - teveel om (hier) allemaal (bij naam) te noemen. De promovendi vindt u terug als eerste auteur van de in deze rede geciteerde publicaties. Van Lieuwe Blanksma, Peter Hardus en Eelco Rietveld leerde ik de klinische glaucoomzorg. De zorg voor de glaucoompatiënten in ons ziekenhuis deel ik inmiddels al weer vele jaren met Rogier Müskens. We denken genoeg langs dezelfde lijnen om samen goed voor deze grote groep patiënten te kunnen zorgen; we verschillen genoeg om elkaar scherp te houden en dus vooruit te komen. Met Frans Cornelissen en onze nieuwe PCN groep binnen het BCN raakt glaucoom nu ook andere onderzoeksgebieden van het UMCG.

Mijn wetenschappelijke vorming begon in het Laboratorium voor Algemene Natuurkunde, waar ik als laatste student van hoogleraar biofysica Jan Kuiper de kans kreeg decennia terug te kijken in de historie van de Groningse biofysica. Dat leidde tot een promotie bij Hans van Hateren en Doekele Stavenga; een periode waarin ik in retrospect meer geleerd heb dan ik toen besepte. Aart Kooijman gaf mij daarna via een postdoc plaats op het Laboratorium voor Experimentele Oogheelkunde de kans de wondere wereld van de oogheelkunde te betreden.

Naast onderwijs, onderzoek en zorg maakt ook besturen een onderdeel uit van het (academische) bestaan en in mijn geval betrof dat de afgelopen jaren het bestuur van

het Nederlands Oogheeskundig Gezelschap. Veel dank aan al mijn medebestuurders en aan ieder ander die actief is binnen het NOG. Ik heb veel geleerd - op allerlei gebied - en hopelijk ook wat bijgedragen.

Er is de laatste tijd veel te doen over de lengte van dankwoorden en dat noopt mij tot afronden. Waar ik nu sta begon thuis en op school. Van mijn ouders kreeg ik daarna de ruimte om twee studies te volgen en in ieder geval naar mij toe hebben jullie altijd het vertrouwen op een goede afloop uitgestraald - een cruciaal iets. Gelukkig heeft mijn moeder de dag van de oratie mee kunnen maken - mijn vader had er zeker ook van genoten. Tanneke, Romke en Koert. Allemaal grote veranderingen in deze periode. Naast de oratie was daar een loopbaanverandering richting de muziek, voor het eerst naar de middelbare school en naar een nieuwe basisschool. Vier zulke life events was wel een beetje veel. Gelukkig lijkt de rust geleidelijk weder te keren.

Groningen, voorjaar 2014

Literatuur

1. Stoutenbeek R, Voogd S de, Wolfs RCW, Hofman A, Jong PTVM de, Jansonius NM (2008) The additional yield of a periodic screening programme for open-angle glaucoma: a population-based comparison of incident glaucoma cases detected in regular ophthalmic care with cases detected during screening. *Br J Ophthalmol* 92:1222-1226
2. Stoutenbeek R, Jansonius NM (2006) Glaucoma screening during regular optician visits: can the population at risk of developing glaucoma be reached? *Br J Ophthalmol* 90:1242-1244
3. Vries MM de, Stoutenbeek R, Müskens RPHM, Jansonius NM (2012) Glaucoma screening during regular optician visits: the feasibility and specificity of screening in real life. *Acta Ophthalmol Scand* 90:115-121
4. Gestel A van, Severens JL, Webers CAB, Beckers HJM, Jansonius NM, Schouten JSAG (2010) Modeling complex treatment strategies: construction and validation of a discrete event simulation model for glaucoma. *Value Health* 13:358-367
5. Gestel A van, Webers CA, Severens JL, Beckers HJ, Jansonius NM, Hendrikse F, Schouten JS (2012) The long term outcomes of four alternative treatment strategies for primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 90:20-31
6. Wesselink C, Stoutenbeek R, Jansonius NM (2011) Incorporating life expectancy in glaucoma care. *Eye* 25:1575-1580
7. Jansonius NM (2010) On the accuracy of measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 94:1404-1405
8. Heeg GP, Blanksma LJ, Hardus PLLJ, Jansonius NM (2005) The Groningen Longitudinal Glaucoma Study I: baseline sensitivity and specificity of the frequency doubling perimeter and the GDx nerve fibre analyser. *Acta Ophthalmol Scand* 83:46-52
9. Jansonius NM (2005) Bayes' theorem applied to perimetric progression detection in glaucoma: from specificity to positive predictive value. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 243:433-437
10. Jansonius NM (2006) Towards an optimal perimetric strategy for progression detection in glaucoma: from fixed-space to adaptive inter-test intervals. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 244:390-393
11. Jansonius NM (2007) Progression detection in glaucoma can be made more efficient by using a variable interval between successive visual field tests. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1647-1651
12. Muskens RPHM, Heeg GP, Jansonius NM (2004) An evaluation of algorithms designed to classify the results from frequency doubling perimetry. *Ophthalmic Physiol Opt* 24:498-503
13. Stoutenbeek R, Heeg GP, Jansonius NM (2004) Frequency doubling perimetry screening mode compared to the full-threshold mode. *Ophthalmic Physiol Opt* 24:493-497
14. Heeg GP, Stoutenbeek R, Jansonius NM (2005) Strategies for improving the diagnostic specificity of the frequency doubling perimeter. *Acta Ophthalmol Scand* 83:53-56
15. Jansonius NM, Heeg GP (2009) The Groningen Longitudinal Glaucoma Study. II. A prospective comparison of frequency doubling perimetry, the GDx nerve fibre analyser and standard automated perimetry in glaucoma suspect patients. *Acta Ophthalmol Scand* 87:429-432
16. Heeg GP, Jansonius NM (2009) The Groningen Longitudinal Glaucoma Study. III. The predictive value of frequency-doubling perimetry and GDx nerve fibre analyser test results for the development of glaucomatous visual field loss. *Eye* 23:1647-1652
17. Voogd S de, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, Jong PTVM de (2005) Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 112:1487-1493
18. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, Jong PTVM de, Vingerling JR, Jansonius NM (2010) Incidence of glaucomatous visual field loss: a 10-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 117:1705-1712
19. Voogd S de, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Witteman JCM, Hofman A, Jong PTVM de (2006) Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam study. *Ophthalmology* 113:1827-1831

20. Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, Jong PTVM de, Vingerling JR, Jansonijs NM (2011) Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:6875-81
21. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonijs NM (2011) Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 118:1989-1994
22. Muskens RPHM, Voogd S de, Wolfs RCW, Witteman JCM, Hofman A, Jong PTVM de, Stricker BHC, Jansonijs NM (2007) Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 114:2221-2226
23. Marcus MW, Muskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, Jong PTVM de, Vingerling JR, Hofman A, Stricker BH, Jansonijs NM (2012) Antithrombotic medication and incident open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:3801-3805
24. Marcus MW, Muskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, Jong PTVM de, Vingerling JR, Hofman A, Stricker BH, Jansonijs NM (2012) Cholesterol-lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population-based cohort study. *PloS ONE* 7:e29724
25. Marcus MW, Muskens RP, Ramdas WD, Wolfs RC, De Jong PT, Vingerling JR, Hofman A, Stricker BH, Jansonijs NM (2012) Corticosteroids and open-angle glaucoma in the elderly: a population-based cohort study. *Drugs Aging* 29:963-70
26. Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, Jong PTVM de, Vingerling JR, Jansonijs NM (2011) Lifestyle and risk of developing open-angle glaucoma: The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 129:767-72
27. Ramdas WD, Wolfs RCW, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, Jong PTVM de, Vingerling JR, Jansonijs NM (2012) Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiology* 27:385-393
28. Ramdas WD, Koolwijk LM van, Ikram MK, Jansonijs NM, Jong PT de, Bergen AA, Isaacs A, Amin N, Aulchenko YS, Wolfs RC, Hofman A, Rivadeneira F, Oostra BA, Uitterlinden AG, Hysi P, Hammond CJ, Lemij HG, Vingerling JR, Klaver CC, van Duijn CM van (2010) A genome-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet* 10:e1000978
29. Ramdas WD, Koolwijk LM van, Lemij HG, Pasutto F, Cree AJ, Thorleifsson G, Janssen SF, Jacoline TB, Amin N, Rivadeneira F, Wolfs RC, Walters GB, Jonasson F, Weisschuh N, Mardin CY, Gibson J, Zegers RH, Hofman A, Jong PT de, Uitterlinden AG, Oostra BA, Thorsteinsdottir U, Gramer E, Welgen-Lüssen UC, Kirwan JF, Bergen AA, Reis A, Stefansson K, Lotery AJ, Vingerling JR, Jansonijs NM, Klaver CC, Duijn CM van (2011) Common genetic variants associated with open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 20:2464-2471
30. Ramdas WD, Koolwijk LM van, Cree AJ, Janssens AC, Amin N, Jong PT de, Wolfs RC, Gibson J, Kirwan JF, Hofman A, Rivadeneira F, Oostra BA, Uitterlinden AG, Ennis S, Lotery AJ, Lemij HG, Klaver CC, Vingerling JR, Jansonijs NM, Duijn CM van (2011) Clinical implications of old and new genes for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 118:2389-2397
31. Janssen SF, Gorgels TG, Bossers K, ten Brink JB, Essing AHW, Nagtegaal M, van der Spek PJ, Jansonijs NM, Bergen AA (2012) Gene expression and functional annotation of the human ciliary body epithelia. *PLoS ONE* 7:e44973
32. Boucard CC, Hernowo AT, Maguire RP, Jansonijs NM, Roerdink JBTM, Hooymans JMM, Cornelissen FW (2009) Changes in cortical grey matter density associated with long-standing retinal field defects. *Brain* 132:1898-1906
33. Hernowo AT, Boucard CC, Jansonijs NM, Hooymans JMM, Cornelissen FW (2011) Automated morphometry of the visual pathway in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:2758-2766
34. Jansonijs NM, Nevalainen J, Selig B, Zangwill LM, Sample PA, Budde WM, Jonas JB, Lagreze WA, Airaksinen PJ, Vonthein R, Levin LA, Paetzold J, Schiefer U (2009) A mathematical description of nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. *Vision Res* 49:2157-2163
35. Jansonijs NM, Schiefer J, Nevalainen J, Paetzold J, Schiefer U (2012) A mathematical model for describing the retinal nerve fiber bundle trajectories in the human eye: average course, variability, and influence of refraction, optic disc size and optic disc position. *Exp Eye Res* 105:70-78
36. Springelkamp H, Lee K, Ramdas WD, Vingerling JR, Hofman A, Klaver CCW, Sonka M, Abramoff MD, Jansonijs NM (2012) Optimizing the Information Yield of 3D OCT in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:8162-71
37. Wesselink C, Heeg GP, Jansonijs NM (2009) Glaucoma monitoring in a clinical setting: Glaucoma Progression

Analysis versus Nonparametric Progression Analysis. The Groningen Longitudinal Glaucoma Study. Arch Ophthalmol 127:270-274

38. Junoy Montolio FG, Wesselink C, Jansonius NM (2012) Persistence, spatial distribution and implications for progression detection of blind parts of the visual field in glaucoma: a clinical cohort study. PLoS ONE 7:e41211

39. Junoy Montolio FG, Wesselink C, Gordijn M, Jansonius NM (2012) Factors that influence standard automated perimetry test results in glaucoma: test reliability, technician experience, time of day and season. Invest Ophthalmol Vis Sci 53:7010-7

40. Vries HL de (1956) Physical aspects of the sense organs. Progress in Biophysics 6:207-264

41. Jansonius NM, Kooijman AC (1997) The effect of defocus on edge contrast sensitivity. Ophthalmic Physiol Opt 17:128-132

42. Jansonius NM, Kooijman AC (1998) The effect of spherical and other aberrations upon the modulation transfer of the defocussed human eye. Ophthalmic Physiol Opt 18:504-513

43. Nio YK, Jansonius NM, Fidler V, Geraghty E, Norrby S, Kooijman AC (2000) Age-related changes of defocus-specific contrast sensitivity in healthy subjects. Ophthalmic Physiol Opt 20:323-334

44. Nio YK, Jansonius NM, Fidler V, Geraghty E, Norrby S, Kooijman AC (2002) Spherical and irregular aberrations are important for the optimal performance of the human eye. Ophthalmic Physiol Opt 22:103-112

45. Nio YK, Jansonius NM, Geraghty E, Norrby S, Kooijman AC (2003) The influence of intraocular lens implantation on visual acuity, contrast sensitivity, and depth of focus. J Cat Refr Surg 29:2073-2081

46. Nio YK, Jansonius NM, Wijdh RHJ, Beekhuis WH, Worst JGF, Norrby S, Kooijman AC (2003) The influence of different methods of myopia correction on visual acuity, contrast sensitivity, and depth of focus. J Cat Refr Surg 29:2082-2095

47. Gaalen KW van, Jansonius NM, Koopmans SA, Terwee T, Kooijman AC (2009) The relationship between contrast sensitivity and spherical aberration, a comparison of seven contrast sensitivity tests performed with natural and artificial pupils in healthy human subjects. J Cataract Refract Surg 35:47-56

48. Gaalen KW van, Koopmans SA, Jansonius NM, Kooijman AC (2010) Clinical comparison of the optical performance of aspheric and spherical intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 36:34-43

49. Jansonius NM (2010) Spherical aberration and other higher-order aberrations in the human eye: from summary wave-front analysis data to optical variables relevant to visual perception. J Opt Soc Am A 27:941-950

50. Jong T de, Sheehan MT, Dubbelman M, Koopmans SA, Jansonius NM (2013) Shape of the anterior cornea: a comparison of height data from four corneal topographers. J Cataract Refract Surg 39:1570-80

51. Aychoua N, Junoy Montolio FG, Jansonius NM (2013) Influence of multifocal intraocular lenses on standard automated perimetry test results. JAMA Ophthalmol 131:481-5

52. Schweitzer NMJ (1968) De gele vlek in het brandpunt. Wolters-Noordhoff, Groningen

53. Staatscourant nr. 11699, 8 juni 2012

54. <http://www.nieuwenatuurkunde.nl/>

55. Jager D (2010) Veranderingen in het vwo-examen natuurkunde. Ned Tijdschr Natuurkunde 76:392-394